

LA CANDIDOSE CUTANÉE GRANULOMATEUSE ET SON TRAITEMENT PAR L'AMPHOTÉRICINE B

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

présentée
à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Paul COUDERC

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 1^{er} Décembre 1936
à BOULOGNE-BILLANCOURT (Seine)

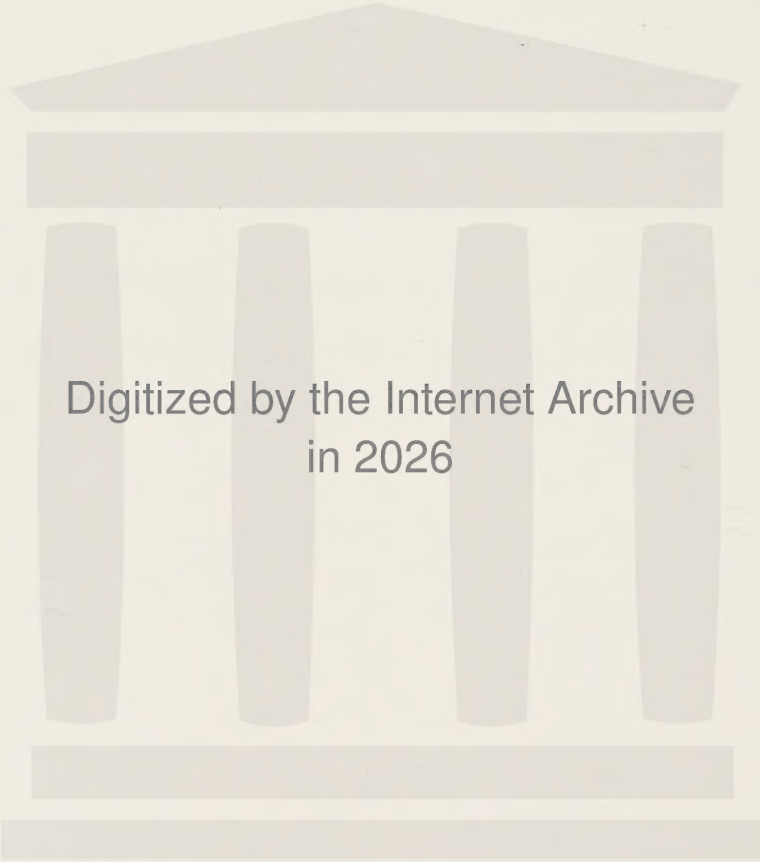


LYON
Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1963

La Candidose cutanée granulomateuse
et son traitement par l'Amphotéricine B

A PROPOS D'UNE OBSERVATION



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LA CANDIDOSE CUTANÉE GRANULOMATEUSE ET SON TRAITEMENT PAR L'AMPHOTÉRICINE B

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Paul COUDERC

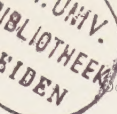
Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Lyon

né le 1^{er} Décembre 1936
à BOULOGNE-BILLANCOURT (Seine)



LYON
Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1963



PERSONNEL DE LA FACULTE

Docteurs Honoraires : M. J. LEPINE Membre de l'Institut - M. H. HERMANN Correspondant de l'Institut
Doyen M. J.-F. CIER

Assesseurs..... MM. M. LEVRAT, L. REVOL

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

Physiologie A.....	MM. CIER J.-F.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	MM. BERNHEIM.
Clinique urologique	CIBERT.	Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Physique biologique,	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.....	DECHAUME.	Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Pharmacologie chimique et pharmacologie	DREVON.
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE	Médecine légale et déontologie... ..	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio phonologie	MOUNIER-KUHN.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique médicale B	FAUFERT-RAVAULT	Clinique dermatologique et syphiligraphique et allergologique	THIERS.
Clinique et prophylaxie cardiovasculaires	FROMENT.	Clinique de pneumo-ptisiologie	BRUN.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL J.
Chimie biologique et médicale.. ..	ENSELME.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile ..	GUILLEMINET.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD P.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Anatomie	LATARJET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Thérapeutique	GIRARD M.
Médecine du travail	BOURRET.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique médicale A	LEVRAT C.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Histologie et embryologie	PAPILLON.
Physiologie et Pathologie Obstétricales ..	BANSSILLON	Radiologie	MONNET Paul
Physiologie	CHATONNET.	Bactériologie	GUINET.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.	Clinique des maladies endocrinologiques ..	

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER	Pédiatrie et Puériculture	MM. SARROUY
Bactériologie	BERTOYE	Hygiène et Climatologie	LACROIX
Chirurgie générale	MANSUY	Propédeutique chirurgicale	LIARAS
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET	Neuro-chirurgie	LEQUIRE
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD	Médecine générale	REVOL

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.	Chimie organique et toxicologie	MM. PERROT
Pharmacie chimique et pharmacologie ..	CIER A.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MÉDECINE		Anatomie pathologique	MM. TOMMASI Michel
Anatomie pathologique	FEROLDI.	Hygiène	RIFFAT Georges
Chimie biologique et médicale.. ..	CREYSSEL R.	Pathologie expérimentale	JOUVET Michel
Anatomie	DUROUX Emil.	Hématologie	FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique	BRETTE René	PHARMACIE	
Histologie et embryologie	DUMONT L.	Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.
Hygiène	THIVOLET J.	Chimie analytique	MALLEIN René
Parasitologie	GARIN J.-P.	Chimie biologique	GRAS Jean
Physique	MORET R.	Physique	PEYRIN Jean-Olivier
Anatomie	BOUCHET Alain		

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT.	Médecine légale	COLIN.
—	VIGNON.	Médecine du Travail	TOLOT.
—	PLAUCHU.	Neurologie et Psychiatrie	GUYOTAT.
Médecine générale	TRAEGER.	—	SCHOTT.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Obstétrique	DUMONT Martial.
Chirurgie générale	MICHAUD.	Ophtalmologie	BONAMOUR.
Chirurgie générale	JAUBERT	Urologie	DURAND Louis.
—	de BEAUJEU.	Médecine générale	GARDE Alexandre
—	SAUTOT.	—	PERRIN Andre
—	GUILLEMIN.	—	LARBRE François
Obstétrique	BURTHIAULT.	—	MORNEX Roné
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Chirurgie générale	MARET Gilbert
Pédiatrie	FRANÇOIS.	—	DESCOTES Jacques
Médecine générale	DEVIC Michel.	Electro-Radiologie	CHASSARD J.-L.
—	DESPIERRES Ch.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE Georges
Chirurgie générale	de MOURGUES.	Ophtalmologie	HUGONNIER R.
—	FRANCILLON.	Orthopédie	FAYSSSE Robert
—	SAUBIER.	Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD Jean
Dermatologie	COLOMB.	Pneumo-Phtisiologie	KALB Jean-Claude

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Professeur THIERS

Assesseurs : MM. les Professeurs agrégés R. FRANÇOIS, D. COLOMB, F. LARBRE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES FRERES

A MES SOEURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MEMOIRE
de MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

*Professeur de clinique de Dermatologie
Syphiligraphie et Allergologie*

Nous lui sommes très reconnaissant de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse et de l'enseignement qu'il nous a prodigué au cours d'un semestre d'externat passé dans son service.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. FRANCOIS

Nous le remercions pour l'aide et la documentation qu'il nous a fournies.

Nous garderons le souvenir de son dévouement au service de tous.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE D. COLOMB

En remerciement pour les précieuses notions de dermatologie qu'il nous a fait connaître.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. LARBRE

Nous lui sommes redevable de beaucoup de connaissances qu'il a su nous inculquer avec clarté et concision.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous guider dans l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOUNIER-KUHN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VIGNON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ J. GAILLARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUSTELLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR OLLAGNIER

qui furent nos maîtres au cours de notre
Externat.

A NOS CONFERENCIERS DE L'EXTERNAT

A MONSIEUR

LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR R. BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

INTRODUCTION et HISTORIQUE

Parrot, en 1877, proclamait avec force, dans son livre "l'Athrepsie" : "le muguet est un, et ce n'est jamais de lui que le mal tire sa gravité. Ce n'est qu'un parasite qui se développe sur un organisme malade et, bien qu'il fournisse parfois son contingent de troubles, c'est en réalité une affection de peu d'importance".

Cette opinion semble mériter actuellement quelques retouches. En effet, si les manifestations cutanéomuqueuses classiques du *Candida Albicans* sont le plus souvent bénignes, leur recrudescence actuelle permet, depuis quelques années, de mettre en évidence plus nettement des syndromes anatomo-cliniques de haute gravité, heureusement encore assez rares : les candidoses généralisées et le granulome à *Candida*.

La candidose granulomateuse, dont il sera question dans ce travail, n'est pas seulement un aspect symptomatique particulier des candidoses cutanées, c'est une véritable entité anatomo-clinique, peut-être étiologique, qui mérite d'être séparée des candidoses superficielles et profondes et qui tire son originalité des éléments suivants :

- sa survenue essentiellement chez l'enfant.
- le siège des lésions cutanées profondes dans le derme.
- son évolution incurable jusqu'à ces dernières années.

La possibilité d'employer une médication antifongique d'une réelle efficacité a attiré encore davantage l'attention sur cette affection.

C'est à propos d'un cas observé à la Clinique Infantile de M. le Professeur *Bernheim* et ayant guéri totalement sous l'action de l'Amphotéricine B, que nous avons retrouvé dans

la littérature six autres observations où la même thérapeutique intervient.

C'est en 1939 que *D. Joulia* et *P. Le Coulant* publièrent l'observation princeps d'un cas "d'épidermomycose généralisée de la seconde enfance par des champignons levuriformes". Ce tableau clinique a été repris par les auteurs américains *Hauser et Rothman*, en 1950, à l'occasion de l'observation d'un cas semblable. Ils l'ont individualisé sous le nom de "granulome moniliasique". Depuis, plusieurs auteurs, en majorité américains, en ont publié quelques cas. *R. Degos, D. Joulia, P. Le Coulant et E. Drouhet* ont étudié cette affection en France.

PLACE DU GRANULOME CANDIDOSIQUE DANS LE CADRE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CANDIDOSES

Les manifestations cliniques des candidoses sont nombreuses. Les plus fréquemment rencontrées ont une localisation cutanéomuqueuse. Elles sont constituées, le plus souvent, par des lésions localisées, plus ou moins superficielles, des téguments : peau, phanères et muqueuses. Elles peuvent se généraliser à tout le revêtement cutané.

Les lésions cutanées les plus banales sont des épidermites, tel l'intertrigo caractéristique par sa survenue aux plis de flexion et par son aspect d'épiderme blanchâtre, macéré, desquamant autour d'un fond rougeâtre. On rencontre également des dermites bulleuses ou pustuleuses.

Les phanères sont aussi fréquemment atteints : les onyxis et périonyxis caractérisés par une atteinte primitive du bourrelet périunguéal, aboutissent, par la suite, à des troubles trophiques de l'ongle et réalisent, beaucoup plus souvent, une forme suppurée qu'une forme sèche. Les ongles infectés vont favoriser l'auto-inoculation du parasite au niveau des lésions par grattage. Le cuir chevelu et les poils peuvent être parasités, donnant des sycosis, des folliculites qui laissent derrière elles une alopécie définitive.

Toutes les muqueuses peuvent être atteintes. Ce sont les cheilites, les glossites avec langue noire pileuse, les stomatites à muguet ; les vulvo-vaginites, les balano-posthites et les anites. Ces manifestations muqueuses peuvent donner naissance, par extension de proche en proche, à de

véritables lésions viscérales. Ce sont les oesophagites, les gastrites et les très fréquentes entérites à levures, favorisées par l'antibiothérapie per os. Le tube digestif n'est pas le seul atteint, l'arbre respiratoire peut être parasité, donnant des bronchopneumonies à levures ; des atteintes de l'appareil urinaire peuvent se présenter comme secondaires à des lésions de la muqueuse génitale.

Toutes ces lésions, cutané-muqueuses, digestives, broncho-pulmonaires ou urinaires sont avant tout des lésions superficielles du revêtement cutané ou muqueux qui s'étendent, de proche en proche ou par **auto-inoculation**, à partir de lésions primitives. L'antibiothérapie, qui dépeuple la flore intestinale, en favorise l'extension.

Parallèlement à ce mode extensif qui détermine la propagation de l'infection candidosique à la surface des téguments et des muqueuses, on peut distinguer un mode d'infestation par voie sanguine. En effet, les endocardites, les péricardites à *Candida*, les candidoses cérébro-méningées, les localisations osseuses ou rénales parenchymateuses, attestent de l'authenticité d'un processus septicémique transitoire à point de départ bucco-pharyngé ou cutané. Ces affections sont très rares.

Tous les foyers candidosiques, qu'ils soient cutanés, muqueux ou viscéraux, peuvent provoquer des réactions allergiques à distance, qui ne sont pas spécifiques du champignon en cause, mais qui témoignent d'un état réactionnel du terrain, développé longtemps après l'éclosion du foyer originel. Celles-ci réalisent soit l'aspect de placards érythémato-squameux disséminés, soit l'aspect d'une dishydrrose des mains, soit d'autres aspects atypiques divers. Toutes ces lésions à distance sont stériles et non spécifiques ; leur disparition est liée à la stérilisation du foyer primitif.

Nous avons donc envisagé trois catégories de manifestations cliniques des candidoses : celles qui ont pour siège le revêtement cutané ou muqueux et qui peuvent devenir extensives, celles qui sont l'expression d'une infestation mé-

tastatique, secondaire à un processus septicémique transitoire, et enfin celles de nature allergique.

Une quatrième manifestation, bien particulière et très rare, retient notre attention dans ce travail : le granulome candidosique à siège hypodermo-dermique, évoluant vers l'abcès à *Candida* et réalisant une forme granulomateuse extensive, chez l'enfant.

Quelle est sa place parmi les trois formes précédentes, ou plutôt à quel processus, soit extensif, soit septicémique, doit-on rattacher la formation des lésions granulomateuses de cette candidose ? Comme nous le verrons plus loin, il est difficile de répondre, d'abord parce qu'un certain nombre de ces manifestations peuvent se retrouver côte à côte chez le même malade. Dans deux observations consultées dans la littérature, les hémocultures ont été positives, alors que dans beaucoup d'autres cas elles sont négatives. Malgré l'importance minime que l'on doit accorder à des hémocultures négatives, il ne semble pas qu'une septicémie transitoire soit à l'origine de la formation des granulomes. En effet, dans aucun des 27 cas retrouvés, on n'assiste à des complications d'ordre septicémique, telles que l'endocardite ou la méningo-encéphalite. Les complications les plus habituellement rencontrées sont d'ordre digestif ou broncho-pulmonaire, résultant d'une extension du *Candida Albicans*.

OBSERVATION PERSONNELLE

Ghislaine V... nous est adressée le 2 Octobre 1961 pour une candidose cutanée rebelle. C'est une fille âgée de 6 ans, dont l'histoire pathologique est dominée par deux affections : une bronchectasie et une candidose cutanée.

1) La bronchectasie s'est manifestée dès l'âge de six mois, au décours d'une pneumopathie aiguë qualifiée pneumonie. Elle donne lieu à de fréquentes poussées infectieuses fébriles avec expectoration purulente, motive de nombreux traitements antibiotiques, et une lobectomie inférieure droite fut pratiquée à l'âge de 18 mois. Malgré cette intervention, l'état broncho-pulmonaire demeura médiocre avec toux et expectoration abondante, infections pulmonaires récidivantes.

Au cours de son hospitalisation dans le Service, nos constatations furent les suivantes :

- bronchorrhée permanente sans insuffisance respiratoire.
- hippocratisme digital modéré.
- image radiologique de condensation irrégulière des deux bases pulmonaires,
- suppuration bronchique importante à la bronchoscopie, sans obstacle décelable,
- dilatation cylindrique et parfois kystique étendue à l'ensemble de l'arbre bronchique.

Il fut donc admis que cette enfant présentait une grande maladie bronchectasique généralisée, à manifestations intenses et précoces, et nous n'avons pas considéré—étant données l'absence d'une cause anatomique et l'absence de *Candida* dans le pus prélevé à la bronchoscopie—que cette dilatation des bronches possédait un rapport étiologique précis avec la candidose.

2) La candidose est apparue à l'âge de 15 mois, soit 9 mois après le début clinique de la bronchectasie.

a) pendant quatre ans et demi, elle ne se manifeste que par une plaque dans la joue, d'allure paraît-il impétigineuse et de dimensions relativement restreintes. Cette plaque était nettement croûteuse, mais peu ou pas extensive. Elle se montra rebelle à toute thérapeutique. L'interrogatoire de la mère de l'enfant ne nous a pas permis de préciser si cette lésion cutanée avait été précédée d'un muguet buccal.

b) En juin 1961 se produisit une brusque aggravation et une rapide extension des lésions cutanées qui envahirent une partie importante de la face et du cuir chevelu. L'enfant fut alors hospitalisé à la Clinique dermatologique (*Pr Thiers*). Là le diagnostic de candidose fut confirmé, mais aussi retrouvée la totale inefficacité des diverses médications anti-mycosiques, en particulier de la Nystatine et de la Griséofulvine.

c) Trois mois plus tard, l'enfant passa dans notre Service : elle présentait alors, sur le front, les joues, le nez, les oreilles et toute l'étendue du cuir chevelu, des lésions à la fois croûteuses et ulcérées, profondes, reposant sur une base érythémateuse épaisse et indurée. L'ablation des croûtes était difficile, faisant saigner abondamment et n'empêchait pas leur rapide reproduction. De plus, l'enfant présentait un onyxis et périonyxis des deux index.

Cependant la courbe de température était normale et l'état général demeurait bon (poids : 17 kgs150, taille : 107 cms).

L'examen parasitologique de nombreux prélèvements réalisés au niveau des lésions de la face, du cuir chevelu, des ongles, montrèrent tous la présence de *Candida*, et le diagnostic fut ainsi confirmé. La mycose comportait aussi une atteinte de la bouche et peut-être du tube digestif, puisque, malgré l'absence clinique de muguet, les cultures de crachats et de selles furent positives. Cependant les cultures de sang et d'urine furent plusieurs fois négatives. Mises à part des constatations microbiologiques, tous les autres examens furent négatifs, en particulier ceux qui avaient pour but la recherche d'un contexte étiologique : hémogramme et électrophorèse, dosages sanguins du calcium et du phosphore, test de la sueur, exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale, donnèrent des résultats normaux.

TRAITEMENT

Etant donné l'échec de tous les traitements antérieurement réalisés, un traitement à l'Amphotéricine B fut institué à partir du 31 Octobre 1961. Les modalités d'application furent les suivantes :

- Le médicament fut introduit par perfusions intra-veineuses lentes à la dose quotidienne initiale de 1/10e de mg/kg.

- Les perfusions furent réalisées quotidiennement par périodes de 5 à 6 jours, séparées par des périodes de repos n'excédant pas 4 jours.

- Au total le traitement dura près de trois mois et comporta 60 perfusions apportant 884 mg d'Amphotéricine B.

- Malgré nos craintes, ce traitement fut assez bien supporté : il ne détermina que quelques réactions fébriles inconstantes et une anorexie, mais nous n'avons observé ni choc, ni hyperazotémie, ni complication rénale ou sanguine. Notre impression fut que la tolérance était améliorée par l'utilisation systématique d'un dérivé cortisonique, d'abord la Triamcinolone injectable, puis le Cortancyl per os.

RESULTATS.

L'efficacité du traitement fut apparente dès la fin de la première semaine. On vit les croûtes se craqueler, se soulever, puis tomber pour laisser place à un érythème cutané simple, sans ulcérations. Au bout de un mois et demi, la face était totalement nettoyée, les lésions du cuir chevelu et des ongles avaient entièrement disparu à la fin du deuxième mois. De plus, tous les examens parasitologiques donnaient régulièrement des résultats négatifs à partir du deuxième mois.

Actuellement, avec un recul de 22 mois, la guérison paraît totale et quasi définitive.

OBSERVATIONS RETROUVEES DANS LA LITTERATURE

Observation n° 1

Marie R... , 29 ans, était porteuse, depuis l'âge de 12 ans, d'un granulome moniliasique particulièrement végétant. La disparition d'un favus associé depuis 14 ans, grâce à la Griséofulvine qui n'eut aucune action sur les levures, a permis en avril 1959 de faire pour la première fois une analyse clinique de ce granulome moniliasique exceptionnel par l'importance et les caractères de l'atteinte cutanée.

1) A cette date les lésions sont ainsi réparties :

- Le pied droit est entièrement envahi par une énorme prolifération composée de gros bourgeons grisâtres, doublant le volume de l'extrémité, masquant les orteils, formant une épaisse semelle, réalisant en tous points un pied de Madura. Cette papillomatose extraordinaire, siège d'un suintement fétide, peu douloureuse, s'arrête très nettement au-dessus de l'articulation tibio-tarsienne, formant un véritable mur de plus de 1 cm d'épaisseur. Les radiographies ne montrent pas de modifications des os sous-jacents.
- Le même type de lésions végétantes est retrouvé aux deux mains, dont les doigts sont rétractés en flexion, à l'exception du pouce et de l'index. On note la même limitation en "gants" des lésions. Les ongles sont jaunâtres, friables, plus ou moins épaissis selon les doigts.
- Les deux coudes sont aussi le siège de nappes moins bourgeonnantes, particulièrement nettes à droite. Sur le coude gauche deux cornes cutanées sont posées en peau saine. Hautes de deux cm, elles sont plutôt molles, friables, saignant facilement, non arrachées par la curette. Elles reproduisent l'aspect des cornes si particulières du granulome moniliasique.
- Sur la région sternale haute, l'aspect est différent. Ce sont des lésions annulaires polycycliques, érythémateuses, légèrement squameuses et papillomateuses. Une lésion analogue occupe le sein droit.
- Sur le nez et les joues, l'aspect est séborrhéique : plaques mal limitées, érythémateuses, recouvertes de quelques squames grasses, légèrement végétantes en quelques points.
- La langue, rouge douloureuse, parsemée de quelques érosions, est recouverte d'enduits blanchâtres, assez adhérents. On en retrouve sur les gencives et les muqueuses jugales.

- Le cuir chevelu, enfin, qui a subi plusieurs radiothérapies épilatoires, est entièrement érodé, suintant, douloureux.
- Par contre, aucune lésion n'est notée dans les plis, sur l'abdomen, sur la muqueuse vulvaire.

2) Les divers prélèvements pratiqués sur toutes les lésions montrent, sauf sur le cuir chevelu, de nombreuses levures. Les cultures révèlent l'association de *Candida Albicans* et de *Candida Tropicalis* ; des *Cocci Gram positifs* et négatifs, des *Proteus* sont également retrouvés.

L'état général est satisfaisant, mais une fièvre à larges oscillations journalières est notée depuis plusieurs mois, résistant aux antibiotiques, cédant à l'A.C.T.H. ou à la delta-cortisone. L'étude des selles et des urines ne permet pas de retrouver, comme en 1958, des levures.

Deux hémocultures se sont révélées également négatives.

Ces divers examens ont été pratiqués après une cure de 30 jours de Nystatine, à la dose moyenne de 7 millions d'unités par jour. Ce traitement avait entraîné une très nette amélioration des lésions buccales, qui réapparurent quelques jours après son arrêt.

TRAITEMENT.

Après une cure de 30 jours de Nystatine, à la dose de 7 millions d'unités par jour, qui avait entraîné une amélioration nette des lésions buccales,

1) l'Amphotéricine B est utilisée par voie intra-veineuse, en perfusion, dans 250 cc de sérum glucosé à 5%.
à la dose initiale de 0,1 mg/kg/jour, c'est-à-dire, chez cette jeune fille de 29 ans, à la dose quotidienne de 5 mg.

La dose maxima atteinte fut de 0,6 mg/kg et par jour, c'est-à-dire 30 mg., posologie qui fut rapidement diminuée en raison des incidents thérapeutiques.

2) La cadence des perfusions fut de deux par semaine, sans interruption.

3) La dose totale reçue fut de 300 mg par voie intra-veineuse.

4) L'administration de Phénothiazine avant chaque perfusion n'empêcha pas des chocs thermiques brutaux de se produire, chocs dont l'intensité ne fut proportionnelle ni à la durée des perfusions, ni à la dose injectée. Ces accidents se produisirent même avec une dose quotidienne de 12 mg/jour, c'est-à-dire 0,2 mg par kg et par jour.

Aucun autre incident n'est noté :

- pas d'albuminurie ;
- pas d'élévation de l'urée sanguine ;
- pas de modification de la numération formule et du culot de sédimentation urinaire.

RESULTATS.

Des modifications des lésions apparaissent dès la troisième perfusion.

En six semaines, disparition des lésions au niveau des coudes, des mains, du thorax, du visage et du cuir chevelu.

Mais les lésions unguéales et buccales persistent, malgré un traitement complémentaire à base de Nystatine.

Les levures sont retrouvées dans beaucoup de prélèvements, mêmes faits sur des lésions cliniquement guéries.

CONCLUSION.

M. Degos note, malgré les doses insuffisantes et malgré la mauvaise tolérance du traitement, une amélioration considérable de la malade. Le résultat est incomplet.

Observation n° 2

M. B... est une fillette de 14 ans qui a présenté, à l'âge de 10 mois, un muguet buccal. A l'âge de 4 ans, des lésions des ongles et du cuir chevelu, on put isoler du *Candida Albicans*. Progressivement les régions périanales et vaginales, les paupières et les commissures palpébrales furent intéressées par l'infection mycosique.

A l'âge de 8 ans, l'oeil droit fut, lui aussi, atteint. Une anémie justifia à cette époque plusieurs transfusions sanguines ; un retard de croissance, une thérapeutique à base d'extraits thyroïdiens. Pas d'atteinte pulmonaire mycosique évidente.

A l'âge de 10 ans, des embarras intestinaux se sont développés, pour lesquels elle reçut de la Nystatine buccale pendant 4 ans. Les lésions orales et digestives disparurent, mais l'infection cutanée demeura inchangée et s'aggrava.

1) A l'examen, cette fillette se présente en bon état général.

Sur le front et le cuir chevelu antérieur, se trouvent des plaques squameuses et des cornes cutanées brun jaunâtre, sur base érythémateuse.

Les ongles sont squameux et épaissis et les extrémités des doigts sont gonflées, érythémateuses mais dures.

L'examen de l'oeil droit révèle une opacité cornéenne.

Le reste de l'examen est négatif.

2) Les prélèvements d'ongles et de cuir chevelu révèlent du *Candida Albicans* à la culture.

La biopsie des éléments du front révèle une masse de cellules gonflées, distendues, kératinisées reposant sur un tissu épithélial épais qui est fortement infiltré par des cellules inflammatoires. Les cellules épithéliales sont remplies de vacuoles de plus en plus extensives et dégénèrent.

Dans l'épiderme et le derme sont dispersés des filaments mycéliens. La coloration P.A.S. en montre beaucoup dans l'épiderme, peu dans le derme.

3) En ce qui concerne le retard de croissance, l'âge osseux est de 11 ans, pour un âge chronologique de 14, donc hypothyroïdisme objectivé par l'iodémie protéique légèrement abaissée : 2,6/100 ml de sérum, et par la fixation de l'iode radio-actif au niveau de la thyroïde à 11,5%.

Une courbe de tolérance au glucose prolongée est notée également.

La radiographie pulmonaire montre de minuscules aires rondes et des calcifications représentant probablement une vieille infection mycosique. La cuti est négative.

TRAITEMENT

Après des traitements locaux sans succès, à base d'acide salicylique et de Nystatine, un traitement général à base de Nystatine per os, la pommade à l'Amphotéricine B fut essayée, sans résultat net.

1) C'est par voie intra-veineuse que le traitement général à l'Amphotéricine B est prescrit d'emblée.

A une dose initiale de 0,5 mg/kg/jour.

Dose portée à un maximum de 0,75 mg.

Les perfusions se font dans 300 cc de sérum glucosé à 5%, pendant huit heures.

2) La cadence des perfusions est quotidienne au début, mais deux interruptions furent nécessaires étant donnée la mauvaise tolérance du traitement. La durée du traitement intra-veineux fut de 71 jours.

3) La dose totale administrée par voie intra-veineuse est de 363 mg en 31 doses.

4) Le traitement fut mal supporté. Deux interruptions furent motivées par une élévation transitoire du taux d'urée sanguine, de 47 à 75 mg% ; des épisodes fébriles prononcés, des céphalées, des vomissements sont notés.

La malade n'a pas subi de préparation corticoïde et histaminique.

RESULTATS.

Une amélioration marquée du cuir chevelu et du front est obtenue au 71^{me} jour du traitement intra-veineux. La biopsie confirme la disparition du tissu de granulation.

Six mois plus tard, après avoir continué les applications de pommade à l'Amphotéricine, la guérison est totale.

CONCLUSIONS.

Papazian considère que la présence d'un hypothyroïdisme et d'une courbe de tolérance au glucose un peu prolongée dans ce cas de candidose granulomateuse extensive est une intéressante coïncidence. Malgré quelques réactions secondaires au traitement, il conclut que la guérison a été excellente.

Observation n° 3

L'enfant Jean-Claude G..., 6 ans, est adressé dans un service hospitalier le 5 juillet 1960.

1) Depuis 5 ans cet enfant présente des lésions cutanéomuqueuses, qui sont devenues progressivement importantes et ont nécessité des traitements divers.

- en juin 1955, une petite lésion ulcérée, puis croûteuse est observée sur le rebord de la lèvre supérieure. Devant sa persistance, un mois plus tard, l'Auréomycine per os est prescrite pendant 15 jours sans succès. Une thérapeutique à la Terramycine reste aussi sans résultat ; en effet, quatre jours plus tard, une éruption érythémateuse se déclare d'une manière explosive. Elle est faite d'éléments papuleux de la grosseur d'une lentille. Elle siège au niveau des régions péri-buccales, mentonnières, du nez, des joues, du front et du cuir chevelu. Aucune lésion n'est notée sur le reste du corps. L'état général est bon. Au bout de quelques jours, les lésions cutanées deviennent croûteuses et extensives. Des formations hyperkératosiques apparaissent, rappelant les cornes cutanées séniles. Elles prédominent aux mêmes endroits. Les croûtes sont difficiles à arracher. La surface sous-jacente cruentée laisse sourdre une sérosité. Pendant trois ans, certaines lésions, au niveau du front et du cuir chevelu, se cicatrisent.

- En Mars 1958, le muguet buccal apparaît, ainsi qu'un péri-onyx qui atteint successivement le pouce, l'index et le medius.

La mycostatine per os (3 comp. par jour) et locale n'apporte pas d'amélioration durable, tant en ce qui concerne les lésions buccales qui évoluent par poussées, que les lésions cutanées.

L'érythromycine associée n'apporte qu'une amélioration temporaire. Une cure de Cortancyl, 3 comp. par jour, associée aussi à l'antibiothérapie ne donne aucun résultat.

- En septembre 1958, un épisode diarrhéique apparaît, avec selles graisseuses mal digérées, s'accompagnant d'une atteinte de l'état général, ce qui fait entreprendre un traitement au Direxiodé (8 à 10 comp. par jour), pendant deux mois, bien toléré et qui entraîne une amélioration rapide de l'état général ainsi qu'une repousse des cheveux, mais n'a aucune action sur les lésions cutanées et muqueuses. Ce traitement est interrompu 4 mois plus tard. L'évolution continue à se faire par poussées extensives et tenaces.

2) Lors de son entrée dans le service du Professeur *Le Coulant* le 5 juillet 1960, ce petit malade présente :

a) au niveau de la face, des lésions érythémateuses en plaques, infiltrées, hyperkératosiques, d'aspect verruqueux, plus ou moins ulcérées par places, suintantes, à contours circinés, à bords surélevés avec collerette desquamative, blanchâtre. D'autres lésions semblant cicatricielles sont constituées. Les lésions prédominent au niveau du visage. Une grosse plaque dans la région médiane de la face

couvre la pointe du nez, remonte vers sa racine, déborde de part et d'autre sur les régions jugales et naso-geniennes, ébauchant une répartition en vespertilio. Un gros macaron ovalaire, hyperkératosique et suintant de 3 cm de diamètre siège dans la région temporo-masséterine droite. Des lésions croûteuses et craquelées en placards, isolées des précédentes, siègent au niveau de la joue droite et du menton. Un gros placard identique à celui de la région temporo-masséterine droite, situé dans la région fronto-orbitaire gauche, recouvre la moitié externe du sourcil avec dépilation. Enfin, on note un envahissement bilatéral de la face postérieure des lobules auriculaires par des lésions fissurées et érythémateuses. Les croûtes, difficiles à arracher, mettent à nu une surface saignant facilement, mais non douloureuse.

b) Au niveau du conduit auditif externe, on note la présence de lésions identiques aux précédentes, non suintantes.

c) Au niveau du cuir chevelu, nombreuses lésions identiques aux précédentes, circulaires, infiltrées et croûteuses, d'aspect trichophytique, évoquant des kérions de Celse, lésions multiples, de 1 à 2 cm de diamètre, situées dans les régions temporale droite, pariétale gauche et occipitale, avec alopecie partielle à leur niveau. Les lésions prédominent au niveau de la région pariéto-frontale médiane où on note la présence de nombreux macarons. Des cheveux blancs, dystrophiques, correspondent à une nouvelle repousse sur une plaque d'alopecie ancienne. Au niveau de la nuque, présence d'un abcès d'aspect furonculoïde, dans lequel le *Candida* est recherché.

d) Au niveau des lèvres, cheilite et perlèche très importantes. Les lésions sont oedématisées, fissurées, érythémato-croûteuses, recouvertes d'un enduit crêmeux blanchâtre sur le bord. Muqueuse évoquant le muguet.

e) Les conjonctives et les régions palpébrales sont respectées, ainsi que les muqueuses ano-génitales.

f) L'examen de la cavité buccale montre une denture en très mauvais état, avec de nombreuses dents cariées et un enduit crêmeux sur la langue qui est le siège d'une glossite craquelée.

g) Au niveau des ongles, atteinte des deux pouces, des index et du médius gauche. Les ongles des autres doigts sont parfaitement sains. Les ongles parasités sont partiellement détruits, dystrophiques, bombés, gris jaunâtre, raccourcis, entourés d'un périonyxis très important à type de bourrelet érythémateux, non douloureux à la pression, désinsérés. La pression ne fait pas sourdre de pus.

L'examen général, ainsi que l'examen des autres appareils ne montre rien d'anormal si ce n'est de petits ganglions durs, isolés et mobiles dans la région cervicale (chaîne sterno-cleido-mastoïdienne, creux sus-claviculaire, région sous-angulo maxillaire).

3) L'examen direct du pus d'un abcès torpide du sourcil gauche montre la présence de Cocci Gram +, mais l'absence de levures. Par

contre, la culture, outre la présence de staphylocoques dorés, objective la présence de quelques colonies de *Candida*.

L'examen anatomo-pathologique révèle un épithélium en hypercanthose et papillomatose géante. Le derme est le siège d'un granulome riche en mastocytes et grosses cellules géantes, du type cellules à corps étrangers. On y voit surtout de gros histiocytes, peu de cellules polynucléées, quelques éosinophiles. Dans la couche cornée relativement peu épaisse, le Mac Manus permet de déceler quelques rares filaments mycéliens bien colorés en rouge vif. On en voit également un ou deux en plein corps muqueux de Malpighi. Dans le derme profond, deux ou trois amas d'éléments lévuraires, oblongs, agglutinés, prenant la même coloration rouge vif.

TRAITEMENT.

Après un traitement par la Griséofulvine, sans succès, et une désensibilisation aux allergènes du groupe moniliasique.

1) L'Amphotéricine est prescrite d'emblée par voie intra-veineuse ; à une dose initiale de 0,2 mg/kg/jour ; dose portée progressivement à 1 mg.

Les perfusions se font dans 250 cc de sérum glucosé isotonique.

2) La cadence de ces perfusions est de trois par semaine, durant 7 semaines.

3) La dose totale administrée par cette voie est de 400 mg, ce qui représente 21 doses.

4) Chaque perfusion a été préparée par 5 mg de Cortancyl,
0,50 g d'Aspirine,
et 3 cuillerées à dessert
de sirop de Phenergan.

5) Le traitement est bien supporté, malgré quelques clochers fébriles accompagnés de frissons, qui n'ont jamais fait interrompre le traitement. Au point de vue pratique, la sclérose des veines posait de difficiles problèmes chez cet enfant de 5 ans.

RESULTATS.

Les résultats sont appréciables : on assiste à une guérison complète avec affaissement complet et cicatrisation des lésions du cuir chevelu, des lèvres et de la muqueuse buccale.

L'onxyxis et le périonyxis disparaissent mais les ongles restent dystrophiques.

Des contrôles biologiques effectués à plusieurs reprises montrent l'absence de levures dans les phanères et les lésions cutanées, mais les frottis buccaux restent positifs, ce qui justifie un traitement local complémentaire (Violet de gentiane et Mycostatine).

CONCLUSIONS.

Texier et Guénard considèrent que ce traitement, préparé par des corticoïdes, assez bien toléré, et d'assez courte durée (50 jours)

a donné de bons résultats, malgré la persistance du muguet endo-buccal.

Observation n° 4

Hélène D..., présente, deux mois après une toxicose survenue à l'âge de 6 mois et demi et traitée par 6 gr de Chloramphénicol, un muguet buccal qui persiste, s'accompagnant de lésions pustuleuses du visage ; ce qui motive son hospitalisation à l'âge de 5 ans et demi, le 26 Février 1959.

1) Durant les vingt mois qui vont suivre, apparaîtront, puis s'étendront au cuir chevelu et au visage, des lésions diversement interprétées.

En effet, dès son entrée, plusieurs essais de traitement du muguet buccal par la Nystatine et la Trichomycine n'apportent aucune amélioration définitive, malgré la sensibilité de la souche *Candida Albicans* prélevée à la Nystatine.

Deux mois après, surviennent des lésions rétro-auriculaires et du cuir chevelu, d'abord prises pour un impetigo staphylococcique et traitées comme tel, en accord avec des prélèvements positifs. Les divers traitements antistaphylococciques institués, d'abord oraux, puis sous forme de pommades, vaccins et Flabelline, n'améliorent que les lésions inflammatoires suppuratives mais n'empêchent pas l'extension ni l'exacerbation des lésions qui motivent une nouvelle cure de Nystatine, sans résultat.

2) En Novembre 1961, la malade se présente avec des lésions proliférantes, papulo-croûteuses, nummulaires, sur la joue droite, sur tout le front et sur les régions fronto-pariétales et temporales du cuir chevelu. Les croûtes, de couleur jaune brun, reposent sur une base rouge, surelevée. Certaines sont dures, ayant l'aspect et la consistance de cornes, surtout sur le front. Elles agglutinent les rares cheveux qui restent, et, par endroits, on remarque des zones d'alopécie. Les lèvres sont sèches ; on note des lésions de perlèche aux commissures, mais on ne voit plus de muguet buccal. Il n'y a pas d'autres localisations de candidose et l'état général est satisfaisant.

3) La biopsie du cuir chevelu montre l'existence d'une réaction granulomateuse, permettant de ranger indiscutablement ce cas dans les granulomes à *Candida Albicans*. Les couches superficielles de l'épiderme sont considérablement épaissies. Avec la coloration P.A. S., on distingue facilement de nombreux amas de levures à *Candida* et de très rares filaments courts par endroits. La couche malpighienne et le derme superficiel sont le siège d'une réaction inflammatoire formée de polynucléaires, d'histiocytes et de rares cellules géantes. Sur le fragment examiné on ne décèle pas de levures ou de filaments dans le derme.

TRAITEMENT.

1) L'Amphotéricine per os est d'abord prescrite à une dose de 2 g par jour, durant la semaine précédant le traitement intra-veineux et durant le début de ce traitement.

2) L'Amphotéricine est ensuite prescrite par voie intra-veineuse. La malade reçoit : une dose initiale de 1/10 mg/kg/jour ; dose portée ensuite progressivement à 1 mg/kg/jour.

En perfusion intra-veineuse dans 250 cc de sérum glucosé à 5%.

3) La cadence des perfusions est de trois par semaine, puis, après deux mois de traitement, d'une tous les deux jours.

4) La dose totale administrée par voie intra-veineuse est de 477 mg durant 83 jours. La dose totale ingérée est de 160 mg.

5) La malade a été préparée, une heure avant chaque perfusion par :
25 mg de Phénergan, dose répétée trois heures après.
0,50 g d'Aspirine,

6) La tolérance au traitement a été assez bonne. Les seuls incidents sont des poussées d'hyperthermie. Un essai à une dose de 1,25 mg/kg n'a pas été supporté et a immédiatement été abandonné.

RESULTATS.

La guérison est spectaculaire : La guérison clinique, déjà entamée après 15 jours de traitement, se parachève en six semaines, ainsi que la négativation des prélèvements biologiques et de l'examen anatomo-pathologique.

Mais quatre mois plus tard, on assiste à une réapparition du muguet buccal consécutive à un traitement antibiotique justifié par une infection O.R.L. On administre alors de la Nystatine. L'examen d'un prélèvement cutané reste néanmoins négatif.

CONCLUSION.

Drouhet conclut à une guérison complète, maintenue quatre mois avec un traitement bien supporté ; avec dose maxima de l'ordre de 1mg/Kg/jour et utilisation de l'Amphotéricine per os.

Observation n° 5

Bruno C..., 14 mois, entre dans un service hospitalier le 17 février 1959 pour un muguet apparu dès les premiers jours de la vie et résistant aux traitements habituels.

Dès sa sortie de maternité, l'enfant présente un érythème fessier important. A deux mois, apparaissent des lésions croûteuses au-dessus des sourcils, qui, en quinze jours, s'étendent au front et au cuir chevelu. A quatre mois apparaissent les lésions buccales. L'enfant ne reçoit que des soins locaux, mais jamais d'antibiotiques par voie générale. Un diagnostic d'eczéma fait prescrire un régime très carencé jusqu'au dixième mois. Devant la persistance des lésions,

des examens de laboratoire sont faits, qui affirment la présence de *Candida Albicans* dans les lésions du cuir chevelu. La Nystatine et la Trichomycine prescrites per os sont sans résultat. Les lésions persistent, s'étendant même au cou et au thorax. L'état général s'altère ; l'enfant cesse de prendre du poids, est anorexique et fébrile par périodes.

A l'examen, lors de son entrée à l'hôpital, le petit Bruno apparaît porteur de lésions cutanées étendues : sur toute la surface du crâne, le front, le menton, la joue gauche. Il s'agit d'éléments croûteux, reposant sur une base érythémateuse, nettement inflammatoire et indurée.

Sur la partie supérieure de la face antérieure du thorax, il s'agit de lésions en médaillon, squameuses. Il existe un érythème fessier suintant. Le scrotum est rouge, tuméfié et présente des lésions disséminées, arrondies et suintantes.

L'index droit et le pouce gauche présentent une onyxis très épaisse avec périonyxis.

La paupière gauche est le siège d'un oedème avec blépharite.

La langue est couverte d'un épais enduit blanc.

La face interne des joues, les gencives, le voile sont parsemés d'éléments blancs, légèrement surélevés.

L'état général est très médiocre : l'enfant, âge de 14 mois, pèse 6 kgs 600 et mesure 70 cm. Le foie est mou, augmenté de volume. Il existe une surinfection évidente : l'enfant est fébrile, a la gorge rouge, une otorrhée et des signes d'encombrement pulmonaire.

Le laboratoire met en évidence la présence de *Candida Albicans* dans la bouche et les selles. Les prélèvements des lésions cutanées quel qu'en soit le siège, sont positifs. Trois hémocultures sont négatives. La ponction lombaire est normale. L'uroculture est négative.

Au terme de cet examen il a été conclu qu'il s'agissait d'un muguet buccal et digestif, mais sans processus septicémique à proprement parler, puisque hémocultures et urocultures se sont révélées négatives.

TRAITEMENT.

Après des traitements locaux sans effet, à base de composés iodés, de colorants, ou de Nystatine.

1) L'Amphotéricine per os est d'abord prescrite, durant un mois, à la dose de 400 mg par jour.

2) L'Amphotéricine par voie intra-veineuse est ensuite prescrite. Le malade reçoit : une dose initiale de 0,25 mg/kg/j.

une dose maxima de 2 mg/kg/j. progressivement atteinte, en perfusion intra-veineuse.

3) La cadence des perfusions est de tous les deux jours.

4) La dose totale administrée par voie intra-veineuse est de 383 mg en deux mois.

- 5) La préparation médicale à chaque perfusion a consisté en :
5 mg de Cortancyl
0,50 g d'Aspirine et doses quotidiennes.
Phénergan

6) La tolérance a été bonne au cours du traitement, malgré la dose élevée.

RESULTATS.

La guérison clinique est complètement obtenue au troisième mois. Dès le deuxième mois le nettoyage cutané est presque parfait.

Les prélèvements biologiques et biopsiques sont négatifs au troisième mois également, mais persistent l'onyxis et le périonyxis des doigts.

Rechute.

L'interruption du traitement intra-veineux durant trois semaines à la suite de signes d'intolérance avec chocs apparaissant en fin de cure, permet une rechute. En effet, à l'occasion d'une épidémie d'hépatites affectant le service où est traité l'enfant, un muguet buccal et des éléments cutanés réapparaissent, ainsi que des signes d'atteinte hépatique.

Une deuxième cure d'Amphotéricine intra-veineuse, à la dose maxima de 1,5 mg/kg/j est reprise. Les perfusions sont espacées progressivement. Durant six mois, la dose totale administrée est de 260 mg.

Le muguet buccal ayant persisté, ainsi que les lésions unguéales et périunguéales, l'exérèse des ongles malades est pratiquée plusieurs fois, ainsi qu'un traitement à base de Nystatine per os. Ce traitement s'avère nécessaire puisque son interruption temporaire amène une aggravation du muguet et l'apparition d'une lésion cutanée. Il est alors repris et continué.

CONCLUSION.

J. Vialatte, tout en constatant les résultats remarquables de la première cure d'Amphotéricine B intra-veineuse, ainsi que la bonne tolérance à une dose de 2,5 mg/kg/j pendant les trois premiers mois, pense que la rechute aurait pu être évitée s'il avait été pris toutes les précautions chirurgicales concernant les ongles, à la fin de la première cure.

Il attribue cette rechute à une hépatite, comme en témoignent les tests et le taux de prothrombine.

Enfin, aucun incident d'ordre hépatique, sanguin ou rénal n'a été enregistré au cours des six mois de la deuxième cure.

Observation n° 6 (Résumé).

Il s'agit d'un homme de 28 ans, Mario M..., qui, à l'âge de un an, a présenté un muguet buccal, qui a persisté fort longtemps.

Lors d'une première hospitalisation, en février 1951, à l'âge de 19 ans, il présentait une dermatose diffuse, affectant le cou, le tronc, les membres supérieurs et les cuisses. Les prélèvements effectués à cette époque avaient mis en évidence des organismes lévuriformes. Une thérapeutique locale et un traitement général vitaminé n'avaient amené que peu de résultats.

Dix ans, après, il présente lors d'une deuxième hospitalisation, une atteinte du visage : front, nez, joues, cuir chevelu et des mains, avec onyxis et périonyxis, et des pieds. Les examens anatomo-pathologiques mettent en évidence des lésions granulomateuses ; les prélèvements, des spores et un mycelium : *Candida Albicans*.

TRAITEMENT.

L'antibiogramme ayant montré la sensibilité de la souche isolée à la Colimycine, à la Nystatine et à l'Amphotéricine B, un traitement à base de Colimycine fut d'abord institué, sans résultat.

1) L'Amphotéricine B est ensuite prescrite par voie intra-veineuse : à la dose initiale de 0,25 mg/kg/j ; dose qui fut portée ensuite à un maximum de 0,50 mg/kg/j. ; dans des perfusions de 500 cc de sérum glucosé à 5%.

2) La cadence des perfusions fut journalière pendant les 24 premiers jours. Une interruption de 10 jours fut nécessaire, en raison d'une mauvaise tolérance.

Une deuxième cure fut très brève : trois jours.

3) La dose totale injectée fut de 1,135 g en 28 perfusions.

4) Malgré un traitement antihistaminique per os et une excellente tolérance lors des premières perfusions, quelques troubles apparaissent ensuite : anorexie, asthénie et irritabilité, ainsi qu'une ascension de l'azotémie à 0,75, troubles qui motivent une interruption de 10 jours. La deuxième cure a été mal tolérée à ses débuts (0,25 mg/kg/j.). Des clochers thermiques répétés ont fait interrompre définitivement le traitement.

RESULTATS.

D'importantes améliorations cliniques débutent en cours de traitement. Les reliefs papuleux s'aplatissent. Les cornes disparaissent le cuir chevelu se normalise, les cheveux repoussent, les lésions buccales et le muguet disparaissent également.

Les prélèvements se négativent les uns après les autres.

Seules persistent les lésions des ongles, qui restent inflammatoires. Les prélèvements unguéaux restent positifs. La radiothérapie fera disparaître onyxis et périonyxis, et un mois après la fin du traitement radiothérapique aucune récurrence ne se produira.

CONCLUSION.

Leone, sans conclure à une guérison définitive, constate la guérison complète chez ce sujet de 28 ans, par 1135 mg d'Amphotéricine et une radiothérapie unguéale complémentaire.

ETUDE CLINIQUE DE LA FORME GRANULOMATEUSE DE LA CANDIDOSE CUTANEE

A la lumière de ces observations et en nous référant à la description détaillée donnée par *Y. Vialatte, P. Satge, E. Drouhet et Mme Wolf*, nous reprendrons l'analyse de cette forme très rare de mycose cutanée.

1) Début.

Il s'agit presque toujours de jeunes enfants : deux adultes sur les sept cas présentés ici et un seul adulte sur les vingt cas non traités par l'Amphotéricine B.

La localisation la plus précoce semble être le muguet buccal: son existence est signalée dans la plupart des cas, toutefois, dans notre observation, le muguet n'a pas été mis en évidence. A ce stade, l'état général est bon : il s'agit de nourrissons dont la naissance et les premières semaines ont été normales, l'état trophique était satisfaisant.

2) Etat.

A/ Sièges des lésions.

Au bout d'un intervalle variable, de quelques semaines à plusieurs années, apparaissent des lésions cutanées, unguéales et périunguéales. Elles vont s'étendre peu à peu, pour constituer l'aspect si particulier de la candidose granulomateuse cutanée que l'on retrouve dans toutes les observations et qui permet de faire le diagnostic clinique pour qui a vu de tels malades. Les régions le plus souvent atteintes sont :

- la face, en particulier les joues, le menton, le front parfois les paupières, le nez, les lèvres, les oreilles.
- le cuir chevelu.
- la face antérieure du thorax.

- beaucoup plus rarement les membres, en particulier les coudes, le dos des mains, les pieds qui prennent un aspect monstrueux par prolifération de lésions végétantes et papillomateuses (cas 1 et 6).

B/ Caractères des lésions.

Les lésions sont décrites comme des élevures papulo-croûteuses, nummulaires et circinées. Les croûtes, de couleur jaune brun, reposent sur une base rouge et surélevée. Elles peuvent être grasses, séborrhéiques ; elles peuvent être dures, brun foncé, ayant l'aspect et la consistance de la corne, allongées perpendiculairement aux plans cutanés sur une hauteur de 10 à 15 mm.

Elles peuvent être dispersées ou rapprochées, réalisant de larges placards polycycliques qui recouvrent le nez, le cuir chevelu, englobant les cheveux à leur base. Sous les croûtes, arrachées à la curette ou après décapage, on trouve une formation papuleuse, inflammatoire, saignant facilement. Très vite, les croûtes réapparaissent, exubérantes, parfois véritablement kératosiques.

Le visage de ces enfants est repoussant : les lèvres sont épaisses, fendillées, croûteuses sur leur versant externe, couvertes d'un enduit blanchâtre, pseudo-membraneux sur leur versant interne ; le nez, les joues, le menton, le front sont le siège de lésions plus ou moins étendues ; le cuir chevelu est couvert de croûtes épaisses qui agglutinent les cheveux. L'onyxis et le périonyxis sont la règle, en particulier le pouce et l'index sont atteints. L'ongle est jaunâtre, épaissi, sa surface est irrégulière, friable, les tissus périunguéaux sont rouges et gonflés. Si l'ongle est arraché, il va repousser toujours épaissi et friable.

Les cheveux qui tombent ou sont arrachés ne repoussent pas toujours et certaines lésions du cuir chevelu peuvent laisser derrière elles des plaques d'alopécie.

C/ Lésions cutanées non spécifiques.

A côté des lésions papulo-croûteuses, on peut observer d'autres lésions cutanées, elles aussi d'origine mycosique :

elles sont plus superficielles et ne sont ni croûteuses, ni végétantes. Elles sont beaucoup plus banales : ce peuvent être des placards polycycliques, rouge vif, parfois squameux, des lésions d'intertrigo aux plis de flexion, un érythème fessier suintant. Toutes ces lésions n'ont aucun des caractères évolutifs et histologiques des granulomes à muguet.

D/ Atteinte des muqueuses.

Le plus souvent, les lésions cutanées sont accompagnées d'une atteinte très marquée des muqueuses buccales, de la langue, du palais. Mais parfois, ces lésions ont guéri sous l'influence du traitement (cas 2) et la bouche est cliniquement débarrassée de tout muguet, cependant que le granulome cutané continue d'évoluer.

3) *Evolution.*

A/ Sur les vingt observations antérieures à la thérapeutique par l'Amphotéricine B, il y eut dix morts. Cette évolution vers la mort se fait exceptionnellement de façon rapide, mais le plus souvent après des années d'une évolution chronique faite de poussées successives. Le tableau terminal associe à une candidose cutanéomuqueuse très étendue, presque toujours une manifestation pulmonaire, souvent de la diarrhée.

1) Dans toutes les observations avec survie, la chronicité des lésions est désespérante, avec atteinte plus ou moins importante de l'état général que, ni l'âge du malade, ni le bilan de l'examen ne permettent de prévoir.

Si dans les cas 1 et 6, ainsi que dans notre observation, l'eutrophie est à peu près conservée, dans le cas 5 le malade a failli mourir : seule l'Amphotéricine B a évité une issue fatale. Dans d'autres observations, une hypotrophie impressionnante, entraînée par cette maladie au long cours, caractérise ces malades.

2) Le plus souvent, des complications apparaissent, d'ordre viscéral en même temps que s'étendent les lésions cu-

tanées. Elles aggravent profondément l'état de ces enfants, soit de façon rapide, soit plus lentement. C'est le cas des observations de *F. W. Schultz*, de *J. G. Downing*, *I. Pels* et *D. Joulia*.

a) Il peut s'agir d'une atteinte pulmonaire, avec dyspnée, toux rebelle, épisodes fébriles à répétition ; la radiographie montre des images floues, mal limitées, ou une simple densification de la trame pulmonaire ; il peut même exister une surinfection tuberculeuse. Le diagnostic de candidose pulmonaire ne peut être suspecté *in vivo* : même si la recherche du muguet dans les crachats est positive, le résultat sera toujours discutable, quelle que soit la méthode de prélèvement employée, étant donné la fréquence du muguet buccal. L'existence de ces complications pulmonaires peut faire discuter, dans notre observation, la nature des bronchectasies. Leur existence antérieurement prouvée (début de la candidose neuf mois après les premières manifestations cliniques de la bronchectasie) nous conduit à admettre leur indépendance étiologique et nous ne pouvons pas affirmer une surinfection mycosique, puisque les prélèvements bronchoscopiques, tardivement pratiqués il est vrai, furent négatifs.

b) L'extension peut être aussi digestive, traduite essentiellement par une diarrhée grave : dans les selles, les *Candida* sont trouvés en abondance à l'examen direct.

c) L'atteinte des muqueuses génitales est fréquente.

d) On a pu observer des localisations plus exceptionnelles : abcès froid mycosique de la région thoracique (cas publié par *P. Le Coulant*), atteinte de la cornée (cas 2). Il est rare que l'on constate une véritable septicémie à muguet, dont témoignent hémocultures et urocultures positives à *Candida Albicans*, dans deux cas présentés par *F. W. Schultz*.

Toutes ces complications extra-cutanées expliquent bien, lorsqu'elles sont retrouvées la gravité de la maladie et l'état de cachexie auquel arrivent ces malades. Mais il

y a des observations (cinq sur les sept relatées dans ce travail) dans lesquelles la candidose semble rester isolée.

B/ Influence des thérapeutiques sur l'évolution.

1) Si les traitements locaux font disparaître les lésions superficielles érythémateuses ou squameuses, il restent sans effet sur les lésions granulomateuses : les croûtes repoussent et peuvent atteindre une épaisseur de plusieurs centimètres. L'aspect de l'enfant devient de plus en plus hideux.

2) Quant aux traitements généraux, les iodures sont sans effet ; la trichomycine, la Nystatine, l'Amphotéricine par voie orale, agissent bien comme les traitements locaux sur les lésions cutanées non granulomateuses, mais le granulome n'est absolument pas influencé. Seule, l'Amphotéricine B, par voie intra-veineuse, est active. Dans les sept cas relatés, elle a donné des résultats considérables, à la dose de 1 mg/kg de poids corporel et par jour, en perfusion dans 500 cc de sérum glucosé à 5%, pendant suffisamment longtemps, comme nous le verrons plus loin, lors de l'exposé des modalités du traitement.

DIAGNOSTIC

1) *Diagnostic positif.*

1) Cliniquement l'association de muguet buccal et de ces lésions cutanées si particulières est très évocatrice. Néanmoins, d'autres lésions cutanées, fungiques et non fungiques, peuvent accompagner une candidose de la bouche.

2) Le laboratoire permet d'envisager l'étiologie fongique des lésions cutanées. Les prélèvements retrouvent, au niveau de toutes les lésions, tant sur la peau que sur les ongles, le *Candida*. La constatation d'éléments mycosiques dans ces lésions de type granulomateux et l'isolement d'une même souche à type de *Candida*, constituent un des meilleurs arguments en faveur du rôle pathogène de ce champignon.

3) La biopsie cutanée permet à l'anatomo-pathologiste d'affirmer qu'il s'agit de cette entité très particulière parmi les mycoses cutanées qu'est le granulome à muguet.

Elle montre l'existence de tissu inflammatoire, formé de polynucléaires, d'histiocytes, de cellules géantes. Ce tissu inflammatoire siège profondément dans l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi et s'étend au derme sous-jacent: il forme des granulomes, spécialement autour des follicules pileux qu'il détruit; au centre des granulomes, on peut voir des filaments mycéliens et des levures bien reconnaissables des cellules nécrosées, des noyaux picnotiques, une hypervascularisation. Les couches superficielles de l'épiderme sont épaissies; la couche cornée, exubérante, peut être feutrée de filaments mycéliens. Le siège profond, intra -

dermique, des granulomes inflammatoires, explique le caractère rebelle des lésions aux traitements locaux et, surtout, permet d'opposer cette forme de mycose aux autres mycoses cutanées, où le tissu inflammatoire siège seulement dans l'épiderme. Enfin, la découverte du fragment mycélien au centre du granulome permet de rapporter au *Candida Albicans* les lésions inflammatoires.

4) Le diagnostic ainsi solidement établi, on demandera encore au laboratoire d'essayer de dépister une extension du muguet, en le recherchant dans la bouche, les selles, les urines et le sang.

II) *Diagnostic différentiel.*

Le diagnostic se discute, surtout, avec les autres localisations cutanées des candidoses, d'autant que celles-ci peuvent être associées au granulome. Dans les formes superficielles, il peut s'agir de lésions érythémateuses ou érythémato-squameuses, voire psoriasiformes, ou d'intertrigo. A la biopsie cutanée, l'épiderme est très altéré, avec spongiose et exocytose ; le derme superficiel est infiltré de lymphocytes et de macrocytes. Des filaments mycéliens sont parfois retrouvés dans la couche cornée, mais le derme profond est intact.

Le *Candida Albicans* peut causer des lésions cutanées de mécanisme allergique. Il s'agit d'eczéma, de prurigo, d'urticaire. Elles peuvent guérir après traitement désensibilisant, par injection de doses croissantes de solution d'extraits de *Candida Albicans*. Toutes ces lésions se différencient complètement du granulome, sur le plan histologique, mais aussi sur le plan évolutif, car elles guérissent souvent assez rapidement par les traitements locaux.

Quant aux lésions infectieuses de type microbien, les examens bactériologiques, le bon effet du décapage des traitements infectieux locaux et généraux, permettent de les distinguer facilement de la moniliase granulomateuse de la peau.

ETIOPATHOGENIE DES CANDIDOSES GRANULOMATEUSES

La pathogénie de l'infection candidosique comprend trois stades.

1) Le premier degré du parasitisme candidosique consiste en une rupture de l'équilibre parasite-hôte, à la faveur :

- soit d'une augmentation de la virulence du germe en cause, rencontré très souvent chez l'homme à l'état saprophyte ;

- soit d'une défaillance du terrain sur lequel il est rencontré, par diminution du pouvoir réactionnel de ce même terrain, ou par des conditions humorales particulières : diabète, grossesse, avitaminose, cachexie, dénutrition, usage prolongé et intempestif de l'antibiothérapie per os. Cette rupture d'équilibre permet ainsi le développement quantitatif du champignon.

II) Le deuxième degré de l'agression candidosique comprend les réactions toxiques et allergiques qu'engendrent localement et de manière diffuse les enzymes protéolytiques des espèces pathogènes, d'une part, et les allergènes en rapport avec l'activité métabolique du champignon, ainsi qu'avec la lyse des éléments pathogènes, d'autre part.

III) L'invasion tissulaire constitue le troisième degré de l'infection candidosique dans laquelle l'agent pathogène, franchissant l'épithélium, se montre capable de végéter, de se reproduire, de former des organes de résistance dans l'intimité des tissus. L'inoculation intra-dermique nécessite le plus souvent, une solution de continuité mécanique ou inflammatoire aiguë d'origine irritative, allergique ou infectieuse.

La réaction des tissus à l'agent mycosique, introduit dans leur intimité, varie selon le germe et le potentiel réactionnel de l'individu. Des éléments mycosiques peuvent donner des réactions locales diverses ou s'infiltrer dans les tissus profonds sous-jacents pour gagner d'autres territoires par la voie lymphatique ou sanguine et donner les métastases les plus diverses. Les granulomes qui peuvent être créés par le fait de la présence dans le tissu cutané d'éléments mycéliens sont-ils des réactions à des inoculations profondes du parasite, ou sont-ils plutôt secondaires à l'extension progressive de la lésion épidermique superficielle ? Il semble qu'il s'agisse, en fait, d'un envahissement secondaire à l'infection superficielle. La formation du granulome représente une réaction tissulaire de défense, un essai d'endiguement de l'infection locale, avec réaction fibroblastique et macrophagique intense, mais très souvent dépassée par la virulence du germe et l'incapacité réactionnelle du terrain.

Pourquoi ces granulomes sont-ils si rares ? Il faut, en effet, expliquer pourquoi cette entité est si peu rencontrée, alors que les autres localisations du *Candida Albicans* cutanéomuqueuses sont si fréquentes. Cette rareté tient-elle à des particularités de la souche *Candida* en cause, ou du terrain des malades parasités ?

1) *Qualités particulières du germe Candida en cause.*

On ne peut invoquer une qualité particulière de la souche *Candida* en cause : Chaque fois que la souche a été étudiée, elle n'a pas présenté un caractère spécial et s'est montrée sensible à tous les antifongiques. Du reste, des enfants atteints ont pu communiquer à une personne de leur entourage un muguet qui a guéri facilement.

2) *Qualités particulières du terrain.*

Le terrain à, lui aussi, été incriminé : *Hauser et Rothman* faisaient même de la notion de terrain un élément de la définition de la maladie. En fait, leur seul argument est le

début de la maladie dans la petite enfance, or ce fait n'est pas constant, car des lésions comparables sont décrites chez l'adulte. Certains faits sont cependant à signaler.

1) *D. Joulia* a observé, en 1957, chez un adulte, des lésions des coudes, des oreilles, des mains, qui sont calquées sur celles du granulome : excroissances carnées, brunâtres, reposant sur une base érythémateuse, qui repoussent si on les arrache. *Candida Albicans* est retrouvé au niveau de ces lésions, des ongles, de l'expectoration, des urines. Il n'y eut pas de biopsie cutanée. Au cours de l'évolution, apparut un épithélioma de la lèvre supérieure.

2) *R. Degos*, en 1959, décrit des lésions papillomateuses hyperkératosiques du pied, chez un adulte porteur d'un psoriasis arthropathique, traité par la Cortisone. Du *Candida Albicans* est trouvé en abondance au niveau des squames des pieds, de l'onyxis et du périonyxis. Plusieurs biopsies cutanées sont pratiquées. Au niveau des membres inférieurs on observe des lésions de psoriasis, au niveau du pied des images d'hyperkératose. Le traitement général par la Mycostatine ne donne aucun résultat. Le traitement local, après décapage, est inactif. L'Amphotéricine B est refusée par le malade.

Tant au point de vue clinique qu'évolutif, les lésions croûteuses du granulome candidosique et de la papillomatose hyperkératosique à *Candida* se ressemblent beaucoup. *R. Degos* a essayé, en 1960, d'opposer le granulome candidosique de *Hauser' et Rothman* et la candidose papillomateuse hyperkératosique.

a) Le premier est caractérisé dans l'enfance, son association à des lésions cutané-muqueuses et viscérales à *Candida*, son évolution souvent mortelle, sa structure histologique : granulome intra-dermique profond avec présence de filaments mycéliens.

b) La deuxième, par sa survenue chez un adulte, le caractère unique ou limité des lésions, l'absence de granu-

lome dermique, la bénignité du pronostic au point de vue vital.

c) Cependant, certains faits rendent cette opposition difficile à maintenir :

- L'évolution extensive peut s'observer chez l'adulte (*Joulia*).
- Le pronostic peut être bénin chez l'enfant et grave chez l'adulte.
- Le critère histologique resterait le plus valable. Pourtant selon *Moore* un granulome histologiquement typique a été retrouvé à la biopsie cutanée chez un adulte en bonne santé.

d) La frontière nosologique entre granulomatose et papillomatose candidosiques est donc mal définie, et le jeune âge ne peut donc être incriminé comme facteur nécessaire à cette localisation bien particulière de la candidose.

3) On a également envisagé la possibilité d'un trouble endocrinien : en effet, dans certaines formes, très particulières de muguet rebelle, proche du granulome, on a pu retenir des observations très singulières.

a) C'est ainsi que *Sutphin* a décrit trois frères et soeurs atteints d'un muguet chronique depuis le premier âge, avec localisation à la bouche, aux ongles, et une fois, des lésions croûteuses du visage. Ces trois enfants ont présenté, plusieurs années après le début de la candidose, une hypoparathyroïdie qui s'est terminée par la mort de deux d'entre eux. Le muguet ayant précédé de quelques années l'hypoparathyroïdie, il est difficile d'attribuer à celle-ci les modifications de la peau et des phanères. Du reste, une lésion croûteuse de la peau n'a été retrouvée qu'une seule fois : elle n'a pas été biops e ; on ne peut affirmer qu'il s'agisse d'un granulome.

b) On peut rapprocher de ces cas une association exceptionnelle, que certains ont décrit comme un syndrome nouveau : hypoadr nocorticisme familial jun vile avec hypoparathyroïdisme et moniliase superficielle (*J. Whitaker et B. Landing*). Dans le cas décrit et les dix autres relevés

dans la littérature, la moniliase buccale et unguéale précède l'apparition de l'hypoparathyroïdisme et de la maladie d'Addison d'une période qui va de trois mois à treize ans. L'autopsie, quand elle a été pratiquée, montre une atrophie des glandes surrénales et des parathyroïdes, analogue à celle rencontrée dans les hypopituitarismes. Il n'est pas observé de moniliase viscérale, en particulier des glandes endocrines.

Cette association morbide paraît donc inexplicable. De toute façon, ce n'est que dans un cas que fut observée une lésion croûteuse du visage, qui était peut-être, mais non certainement, un granulome à muguet. Dans les autres cas, il s'agissait seulement d'onyxis avec périonyxis et de muguet buccal.

c) Pour si intéressants que soient ces faits, ils ne semblent pas comporter, à proprement parler, de lésions moniliatiques granulomateuses, et, dans la série des cas que nous avons relevés, seule l'observation de *Papazian* (n° 2) comporte un trouble endocrinien indiscutable.

4) Enfin, contrairement, à ce qui se passe dans le cas des candidoses généralisées, il ne semble pas que l'antibiothérapie soit un facteur favorisant de la formation des lésions granulomateuses ; en effet, la maladie n'est apparue après un traitement antibiotique intense que dans notre observation personnelle.

Ainsi, rien ne permet de rattacher le granulome cutané à muguet à un terrain ou à une association morbide particulière.

Il est tout de même frappant de voir que les lésions cutanées ne surviennent que des mois ou des années après l'apparition des lésions buccales : il est probable, qu'à ce moment tout le tube digestif ait été envahi, réalisant, comme *Nezeloff et Sarrut* l'ont observé chez le nourrisson au cours de diverses maladies, des iléites à muguet, avec ulcérations et granulomes inflammatoires. La présence de telles ulcérations au niveau de l'intestin grêle des sujets por-

teurs d'un muguet grave et chronique expliquerait bien l'existence de troubles de l'absorption des différents aliments et, secondairement, des troubles de la croissance et de l'état trophique.

En effet, *Y. Vialatte, E. Drouhet, P. Satge et Mme Wolf* ont objectivé, dans leur observation (n° 5), des troubles de l'absorption : une courbe d'hyperglycémie plate (rencontrée aussi dans l'observation de *Papazian et Koch*), un coefficient d'absorption des graisses abaissé et une épreuve à la gélatine perturbée. Dans plusieurs observations, d'ailleurs, une diarrhée est également signalée. Ces troubles de l'absorption digestive paraissent bien en rapport avec des lésions mycosiques ; en effet, un traitement prolongé à l'Amphotéricine B paraît guérir complètement le muguet, les épreuves se normalisent et l'état trophique se transforme. Quand le muguet rechute, la diarrhée réapparaît, l'enfant maigrit.

La survenue de la forme granulomateuse de la candidose cutanée ne serait-elle pas causée par une déficience du terrain, elle-même provoquée par une carence indéterminée, qui aurait pour origine la mauvaise absorption intestinale, consécutive aux lésions mycosiques du tube digestif ?

L'étiopathogénie de cette affection est loint d'être éclaircie, en ce qui concerne le terrain et les conditions humorales particulières qui semblent y intervenir. D'autre part, il est difficile de savoir si ce mode réactionnel est réellement cliniquement rare, ou si, au contraire, de nombreux granulomes plus atypiques ou moins importants ne prêtent pas à des erreurs de diagnostic, étant donné la difficulté du diagnostic des mycoses, en l'absence d'un tableau clinique évocateur, de recherche du parasite et de biopsie des lésions.

LE TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B

Le granulome candidosique, témoin d'une infection à *Candida* généralisée et de pronostic fatal à plus ou moins brève échéance, n'obéit que rarement à la Nystatine : échecs et rechutes sont fréquents, comme en témoignent les essais mentionnés dans ces observations.

Actuellement, il semble qu'un nouvel antifongique, l'Amphotéricine B, permette de fonder quelques espoirs.

Sa découverte revient à *Gold et Stout* en 1955, qui annoncèrent sa naissance au Congrès annuel de Washington. Il s'agissait d'un antifongique actif *in vitro* sur les agents de certaines mycoses. Ce produit était élaboré à partir d'un *Streptomyces*, extrait de cultures du sol de la région de l'Orénoque au Vénézuéla : *Streptomyces* M 4575.

D'emblée cette nouvelle substance s'avère difficile à utiliser. Elle est insoluble dans l'eau et les solvants usuels, et son caractère amphotère rend délicate toute préparation médicamenteuse.

Ce futur antifongique est bientôt décomposé en ses deux constituants, dénommés Amphotéricine A et B. *Vandeputte* et ses collaborateurs parviennent à les isoler et à les obtenir sous forme cristallisée. Cependant le problème de l'insolubilité reste, lui, sans solution, et l'on est réduit à utiliser l'Amphotéricine en suspension et en onguent.

En 1957, un nouveau fait intervient : la solubilisation est obtenue par l'addition de desoxycholate de sodium. Dès lors, le produit devient utilisable par voie parentérale, sans risque majeur. Il va se révéler comme le plus puissant antifongique actuel, médication héroïque d'affections jusqu'alors désespérantes que sont la cryptococcose et la torulose,

l'histoplasmosse, la blastomycose nord-américaine. Très tôt ce produit se révèle très actif par voie intra-veineuse, inactif per os.

La composition chimique et la structure de l'Amphotéricine B ne sont pas connues. Elle renferme de nombreux acides aminés identifiés par l'électrophorèse, parmi lesquels la lysine et la thréonine. Le point isoélectrique est particulièrement difficile à définir.

Les tests d'évolutivité antifongique in vitro ont montré l'action fungicide de l'Amphotéricine B, non seulement sur le *Candida Albicans*, mais sur le *Cryptococcus neoformans*, le *Blastomyces dermatidis*, le *Sporotrichum schenekii* et l'*Histoplasma capsulatum*. Ce produit a peu d'activité sur les germes Gram positif et négatif, sur les *Salmonella* et le Bacille de Koch. Son spectre d'activité est ainsi favorable à l'égard des agents des mycoses.

On note aussi, pour le *Candida Albicans*, une synergie d'action avec la Nystatine : fait qu'il est difficile de retrouver en clinique.

La toxicité aiguë, (D.L. 50) est de 4,5 mg/kg chez la souris, 3 à 6 mg/kg chez le lapin et le chien. A dose plus faible, l'intoxication chronique se manifeste par des phénomènes digestifs, un amaigrissement progressif, une élévation de l'azotémie chez le chien. Il n'y a pas de lésions hépatiques ni de modifications hématologiques.

UTILISATION CLINIQUE

Elle a débuté avec les premiers essais de *Utz*, qui furent décevants ; cela, semble-t-il, était dû à l'emploi du médicament par voie orale. A la dose de 5 g par jour, en 8 prises, aucun succès n'est noté dans quatre cas d'histoplasmosse généralisée, dans six cas de cryptococcose ou torulose, dans un cas de blastomycose et dans deux de coccidioïdomycose. En revanche, dès l'obtention de solutions injectables d'Amphotéricine, les résultats s'affirment spectaculaires : *Utz*, administrant par voie intra-veineuse, à dose croissante de 1 à 45 puis à 80 mg, en perfusions lentes de 4 à 5 heures par jour, durant 90 à 115 jours, obtint

la guérison d'une histoplasmosse et de deux blastomycoses généralisées.

Les résultats favorables se multiplient : guérison de quatre cas de blastomycoses généralisées à partir de lésions cutanées, alors que toutes les thérapeutiques antérieures étaient restées sans effet et que l'envahissement progressif des poumons, des os, des ganglions, de la prostate laissait présager la mort prochaine de ces malades. Guérison de deux cas d'histoplasmosse généralisée (*Rubin, Miller*), maladie redoutable, quoique inconstamment mortelle. Guérison, enfin, de certaines cryptococcoses ou toruloses, affections qui étaient constamment mortelles, envahissant principalement le système nerveux central et les poumons.

Les indications de l'Amphotéricine B concernent donc les histoplasmoses, les blastomycoses, les coccidioïmycoses et les cryptococcoses. C'est la seule médication qui apparaît susceptible de les enrayer.

POSOLOGIE ET TOLERANCE

L'Amphotéricine B peut être administrée par diverses voies : la voie orale et la voie intra-veineuse.

Per os, les doses moyennes sont de 2 à 8 g par jour, en doses fractionnées de 4 à 6 prises. L'efficacité de ce mode d'administration paraît assez faible, sinon nulle, car la concentration sanguine n'est pas assez élevée.

Drouhet et Vialatte (obs. 4 et 5) l'envisagent comme un traitement préparatoire en attendant les résultats des examens biologiques.

La voie intra-veineuse est plus couramment utilisée ; elle constitue le meilleur mode d'administration. Elle permet, en effet, d'obtenir des taux sanguins importants.

Le produit se présente sous forme d'une poudre jaune pâle, semi cristallisée. Chaque flacon stérile contient 50 mg d'Amphotéricine B pure, combinée à 41 mg de desoxycholate, dans une solution de sérum glucosé à 5%. La solution obtenue doit être jaune clair, sans précipité. L'em-

ploi du sérum physiologique est à proscrire en raison du précipité obtenu.

Les perfusions doivent être lentes (6 à 8 heures), progressives, débutant à 0,2 mg/kg/j et ne dépassant pas 1mg au maximum, 1,5 mg tous les deux jours, étant donné que la concentration sanguine d'Amphotéricine B se maintient à un niveau thérapeutique pendant 48 heures.

Ces doses sont valables en thérapeutique infantile (Obs 2,3,4,7) ; elles ne le sont plus quand il s'agit de l'adulte. En effet, *Degos* et *Leone* (obs. 1 et 6) observent une mauvaise tolérance pour des doses inférieures : 0,6 mg environ. Quoiqu'il en soit, les doses maximales doivent être atteintes très progressivement, maintenues ou diminuées, si besoin est, dès les premiers signes d'intolérance pour éviter d'interrompre pendant longtemps le traitement à la suite d'accidents majeurs.

Plusieurs auteurs prescrivent des perfusions tri ou bi-hebdomadaires (obs. 1,3,4 et 5). D'autres, des perfusions quotidiennes avec une ou deux pauses thérapeutiques. Dans notre observation, la petite malade a reçu des perfusions quotidiennes par périodes de 5 à 6 jours séparées par des périodes de repos n'excédant pas quatre jours.

La durée du traitement doit être d'au moins deux mois. En effet, des guérisons complètes ou presque complètes (puisque, comme nous le verrons plus loin, quelques lésions restent parfois tenaces) s'observent dans ce délai minimum.

Vialatte obtient une stérilisation des lésions cutanées en trois mois (1ère cure), *Papazian*, en plus de deux mois, *Drouhet*, en 83 jours. Un traitement de trois mois dans notre observation a conduit à une guérison complète.

Une dose totale de 400 mg semble être un minimum si l'on veut obtenir un résultat convenable, chez un enfant. Les doses totales employées par la plupart des auteurs voisinent ou excèdent ce chiffre. 880 mg d'Amphotéricine B ont pu être administrés par voie intra-veineuse dans notre observation, ce qui a certainement été le facteur détermi-

nant de la guérison complète de notre malade. Il semble donc qu'il soit nécessaire d'administrer la plus forte dose possible si l'on veut améliorer la qualité de la guérison obtenue. Pour cela, une prémédication s'avère nécessaire pour accroître la tolérance : corticothérapie, antihistaminiques et aspirine avant chaque perfusion. La guérison, chez un adulte, nécessite de fortes doses. *Leone*, l'obtient avec 1,35 g d'Amphotéricine B.

La tolérance du produit paraît dépendre, dans une large mesure, de la façon dont il est administré. En effet, si quelques réactions fébriles avec frissons sont rencontrées presque constamment, des céphalées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales le sont quelquefois, seulement en rapport avec de trop fortes doses, l'absence de prémédication ou de pauses thérapeutiques. Une rétention azotée n'a été observée que dans deux cas (2 et 6) et a motivé un arrêt temporaire de la thérapeutique qui a ramené rapidement l'urémie à un taux normal.

D'autres incidents, rencontrés lors de l'utilisation de l'Amphotéricine B dans des affections concernant d'autres formes de mycoses, ne l'ont pas été dans ces sept observations : moelena, phlébite, hypokaliémie, troubles de l'électrocardiogramme, convulsions, cyanose. L'hémogramme est resté normal. Aucun signe d'atteinte rénale ou hépatique par ce produit n'a été observé.

RESULTATS

Les premiers résultats apparaissent dès les premiers quinze jours du traitement : les lésions papuleuses commencent à s'aplatir, les cornes tombent. En deux à trois mois la guérison clinique se constitue. Les prélèvements cutanés ne révèlent bientôt plus la présence de *Candida Albicans*. Une seule observation sur les sept n'apporte pas une stérilisation cutanée complète (n° 1). Dans quelques cas, malheureusement, des témoins restent, qui limitent le pronostic, tel le muguet buccal, (dans les observation de *Vialatte* et *Texier*), qui nécessite un traitement par la Nystatine. Ce

traitement complémentaire ne s'avère pas suffisant, bien qu'il fasse disparaître les lésions buccales, car celles-ci réapparaissent dès son arrêt, accompagnées d'un petit médaillon cutané. Les lésions unguéales et périunguéales s'avèrent aussi très tenaces. *Vialatte* pense que la cure chirurgicale, renouvelée au besoin plusieurs fois, des ongles malades aurait peut-être évité la rechute qu'il a observée. Leone a appliqué un traitement radiothérapique qui a donné satisfaction.

De telles lésions résiduelles n'ont pas été rencontrées dans trois cas (obs. 2, 4 et 7) qui ont été guéris complètement d'emblée par l'Amphotéricine seule. La thérapeutique y a été très prolongée et progressive, environ trois mois.

Donc devant ces résultats qui s'avèrent incomplets, il convient d'abord d'adopter une attitude préventive, en prolongeant le traitement le plus possible, puis une attitude palliative permettant de conserver les résultats acquis, par un traitement antifongique complémentaire, dans le cas d'un muguet buccal, par un traitement chirurgical ou radiothérapique dans le cas d'un onyxis ou périonyxis.

Les guérisons, quand elles sont complètes, restent-elles définitives ? Dans notre observation, après 22 mois, l'état de complète guérison est resté stable, sans thérapeutique complémentaire.

	Sexe	Age	Durée de la maladie avant la thérapeutique par l'Amphotéricine	Dose maxima atteinte par jour et par Kg. de poids corporel	Durée du Traitement	Dose totale administrée par voie I. V.	Préparation médicamenteuse précédant ou accompagnant chaque perfusion	Tolérance du traitement	Séquelles	Evolution postérieure à la thérapeutique
OBS 1	F	29 ans	17 ans	0,6 mg	6 semaines	300 mg	Phénothiazine	Chocs thermiques dès les premières perfusions	Persistance de levures dans les lésions même cliniquement guéries	Chronicité
OBS 2	F	14 ans	13 ans	0,75 mg	71 jours	363 mg	Néant	- clochers fébriles - nausées-vomissements - urée sanguine	Néant	Guérison persistante encore après 6 mois
OBS 3	M	6 ans	5 ans	1 mg	50 jours	400 mg	Corticoïdes Aspirine Antihistaminiques	- clochers fébriles - nausées	Muguet buccal isolé	Stabilisation des séquelles par un trt. à la nystatine
OBS 4	F	5 ans	4 ans	1 mg	83 jours	477 mg	Antihistaminiques	- clochers fébriles	Néant	Muguet buccal réapparu 4 mois plus tard
OBS 5	M	14 mois	9 mois	2 mg	3 mois	383 mg	Corticoïdes Aspirine Antihistaminiques	- chocs lors des dernières perfusions	Onyxis et perionyxis isolées.	Rechute
OBS 6	M	28 ans	27 ans	0,50 mg	38 jours	1135 mg	Antihistaminiques	- anorexie - nausées-vomissements	Onyxis et perionyxis isolées	Disparition des séquelles par radio-thérapie
OBS. PERSONNELLE	F	6 ans	5 ans	1 mg	3 mois	884 mg	Corticoïdes	- clochers fébriles - anorexie	Néant	Guérison persistante encore après 22 mois

CONCLUSIONS

1/ La forme granulomateuse de la candidose cutanée occupe une place réduite dans le cadre vaste et polymorphe des manifestations de cette affection.

2/ Rencontrée surtout chez l'enfant, elle possède trois caractères cliniques fondamentaux :

- le premier, d'ordre séméiologique, tient à la profondeur des lésions, qui sont papulo-croûteuses, ulcéran-tes ou parfois végétantes ;

- le deuxième est d'ordre topographique, les lésions siégeant préférentiellement sur la face, le cuir chevelu, et comportant presque toujours une atteinte des ongles ;

- le troisième caractère est d'ordre évolutif et correspond à une désespérante chronicité, aboutissant à la mort dans la majorité des cas, par atteinte broncho-pulmo-naire descendante.

3/ Le caractère histologique fondamental est l'exis-tence d'un granulome hypodermo-dermique centré sur un fi-lament mycélien.

4/ L'étiopathogénie de cette affection semble être rat-tachée à une anomalie du terrain, dont le mécanisme ne peut être précisé maintenant de façon certaine.

5/ Le problème posé par le granulome moniliasique ex-tensif est, avant tout, d'ordre thérapeutique. L'Amphotéri-cine B est probablement le seul produit à l'actif duquel on

puisse mettre la guérison de la candidose à forme granulomateuse. Deux remarques sont à faire, concernant la mise en oeuvre de ce traitement.

- L'Amphotéricine B est un produit qui est souvent mal supporté. De ce fait, l'utilisation d'une posologie très lentement progressive nous paraît indispensable, de même que l'adjonction d'une corticothérapie parallèle et de médications antishistaminiques.

- Un traitement doit être prolongé, étant donnée l'éventualité, vérifiée dans plusieurs cas, d'une rechute. Plusieurs mois sont nécessaires et l'arrêt du traitement ne doit être accepté que deux ou trois semaines après une guérison totale, clinique et bactériologique.

VU et permis d'imprimer
LYON, le 28 Novembre 1963

VU, le Doyen :
J.F. CIER

Le Président de la Thèse :
Professeur THIERS

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS

REFERENCES DES OBSERVATIONS TROUVEES DANS LA LITTERATURE

I - OBSERVATIONS ANTERIEURES A LA THERAPEUTIQUE PAR L'AMPHOTERICINE B.

CHRISTISON J.F. - Fatal case of thrush involving the skin,
lungs and nails. *Am. J. Dis. of Child.* 1923 - 26 : 250

CRAPS M., LAMBELIN E. et VANBREUSEGHEM. - Moniliase
généralisée à *Candida Albicans*. *Arch. Belg. Derm. Syph.*
1950 - 6 : 29

DEGOS R., RIVALLER E. - Mycose cutanéomuqueuse résis-
tant au traitement depuis 15 ans. *Bull. Soc. Fr. Derm.*
Syph. 1952 - 59 : 37.

DEGOS R., LORTAT-JACOB J., GARNIER G., MARTIN P.,
AUZEPY Ph. - Granulome moniliasique. *Bull. Soc. Fr.*
Derm. 1958 - 65 : 48.

DOWNING G. et HAZARD J.B. - Cutaneous moniliasis asso-
ciated with oral thrush ; an unusual cas. *Arch. Derm.*
and Syph. 1935 - 31 : 636.

HAUSER F. and ROTHMAN S. - Monilial granuloma. *Arch.*
Derm. and Syph. 1950-6 : 297.

JOULIA D. et LE COULANT P. - Granulome candidosique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1960-67 : 705.

LE COULANT P. - Moniliase cutanée et viscérale. *Bull. Soc.*
Fr. Derm. Syph. 1957 - 64 : 103.

- MOELLER P. - Un cas d'infection à *Monilia*. *Acta Dermatol. Venerol.* 1942 - 23 : 476.
- MOORE M. - Granulomatis moniliasis ressembling blastomycosis (Gilchrist's Disease). *Mycopathologica* 1948 4 - fasc. 3 : 272.
- NYTYANANDA K. - Monilial granuloma. *Brit. Med. J.* 1959 3 : 690.
- PELS, DRESEL, SOLINGER. - Unusual eruption due to an organism of the monilial group. *Arch. Derm. and Syph.* 1926 - 14 : 280.
- PILLSBURY D.M., GIBSON T.E. - Moniliasis cutis. *Arch Derm. and Syph.* 1948 - 57 : 423.
- ROTHMAN. - Some unusual forms of cutaneous moniliasis. *Arch. Derm. and Syph.* 1959 - 79 : 598.
- RUPPER M. - Ueber das monilia. granuloma : ein betrag zur. Klinik and therapie. *Ztschr. J. Haut. U. Geshbechtschr.* 1956 - 20 : 97.
- SCHULTZ F.W. - Systemic thrush in childhood (3 observations). *J.A.M.A.* 1935 - 105 : 650.
- THOMAS B.A. - Moniliasis granuloma. *Brit. J. Derm.* 1951. 63 : 264.
- VILLANOVA. - Granulome moniliasique. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 1960 - 67 : 700

II - OBSERVATIONS CITEES DANS LE PRESENT TRAVAIL.

- OBS. 1 - DEGOS R., DROUHET, TOURAINE et DANRA. - Granulome moniliasique ; Effet de l'Amphotéricine B. *Bull. Soc. F. Derm. et Syph.* 1956 - 66 : 632.

- OBS. 2 - PAPAZIAN et KOCH. - Monilial granuloma with hypoparathyroidism. *New England J. of Med.* 1960 - 262 : 16 - 22.
- OBS. 3 - PETGES, TEXIER et MALEVILLE. - Heureux résultats thérapeutiques par l'Amphotéricine B dans un cas de granulome candidosique de l'enfant. *Annales de Derm. et de Syph.* 1962 - 89 : 614, 615.
- OBS. 4 - DROUHET E., HENOCH E., SUREAU B., BERROD J. et TAPIE P. - *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1962 - 69 : 459-464.
- OBS. 5 - VIALATTE Y., DROUHET E., SATGE P. et Mme WOLF. *Arch. Fr. de Pédiatrie.* 1962- 19 : 37-62.
- OBS. 6 - LEONE. - Amphotericina e candidosi. *Chemothérapie* 1963 - 6 : 42-50.

BIBLIOGRAPHIE

- BECKMANN A.J., MALVERNE, NAVARRO J.E. - Pneumonia complicating oral thrush, treated with mycostatin, a new antifungal antibiotic. *J. of Pediatrics*. Mars 1955 46 - n° 5.
- BUZDYGAN D., LEPPER M., NEUHAUSER I. and ROSENTHAL I.M. - Extensive Cutaneous Moniliasis. Treatment with Amphotericin B. *Amer. J. of Diseases of Child.* 1961 - 102 : 168-179.
- COFFEY C.M., EVERETT M.A. et KAY Fr. - Amphotericin B in disseminated cutaneous candidiasis. *Arch. of Derm.* Chicago 1961 - 83 : 1014-1015.
- CONN N.K. - Systemic candidiasis and endocarditis due to *C. tropicalis*. *British Med. Journal* 1959 - 5127 : 944-947.
- DEBRE R., LELONG M., MOZZICONACCI P. et ROBINEAU J. - Les infections à *Candida Albicans* du nourrisson et de l'enfant. *Ann. de Pédiatrie* 22 Février 1957.
- DEGOS R. - Dermatologie : Collection médico-chirurgicale. Flammarion. Tome 2. p. 626.
- DROUHET Ed. - Quelques aspects mycologiques, pathogéniques et thérapeutiques des candidoses. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1960 - 4 : 646-659.
- DROUHET E. et VIEU M. - Biologie des infections à *Candida*. Diagnostic de laboratoire ; (Etude de 342 souches

- de *Candida* isolées de prélèvements pathologiques).
Sem. des Hôp. de Paris 1957 - 33 - n° 13 : 793-807.
- DROUHET E. - Nouveaux antibiotiques antifongiques. *Vie Méd.* 1962 - 43 : 97-106.
- DUBOW E. - The treatment of thrush in infants. *Arch. of Pediatrics* 1962 - 79 n° 3 : 91-93.
- EMANUEL B., CHINGE, LIEBERMAN and GOLDIN M. - Cryptococcus meningitis in a child, successfully treated with Amphotericin B. ; with a review of the pediatric literature. *The Journ. of Pediatrics* 59 - n° 4.
- FRASER W.M., KNOW J.M. - Amphotericin as a topical antifungal antibiotic. A clinical trial. *A.M.A. Arch. of Derm.* Chicago 1959 - 80 - n° 4 : 436-438.
- GILLAM J.F.E. et WADELTON D.H. - A case of renal moniliasis. *Brit. Med. Jour.* 1958 - 5077 : 985.
- GOLDMAN L. et SCHWARZ J. - Chronic muco-cutaneous candidiasis of children. *Acta Derm. Vener.* 1962 - 42 314-322.
- GRAHAM R.D. - Oral thrush in infancy treated with Nystatin. *Lancet*, London 1959 - 2 - n° 7103 : 600-601.
- GRUPPER CH. - Traitement des moniliasés cutanées. *Sem. Hôp.* Mai 1957 - 32.
- GUENARD CH. - Le Granulome Candidosique. *Thèse.* Bordeaux. 1960.
- HARWEY W., CABANISS, WALTER, MANLEY F. and SWAN R.E. - Cutaneous Moniliasis in a premature infant. *J. of Pediatrics* 1957 n° 4.

- HURIEZ CL., DESMONS FR. et AGACHE P. - Les médications antifongiques nouvelles. *Rev. du Praticien* 1962 - 12 n° spé. 31 bis : 83-87.
- JOULIA P. et LE COULANT P. - Les épidermomycoses généralisées de la seconde enfance par champignons levuri-formes. *Ann. Derm. et Syph.* 1939 - 10 : 545-570.
- JUSTIN-BESANCON L., CORNET A., BARBIER P. et MEURGUE G. - Manifestations digestives à Candida après antibiothérapie. *Sem. Hôp. Paris* - 6 avril 1957 - n° 21.
- LARROCHE J. CL. - Candidose pulmonaire chez des prématurés. Discussion de leur origine foetale. *Sem. Hôp. Paris* 28 Février 1957. N° 13/2.
- LE COULANT P., TEXIER L. et MALLEVILLE J. - Moniliasés cutanées muqueuses. *Rev. du Prat.* 1963 - 13 : 655-670.
- LOURIA D.B. and DINEEN P. - Amphotericin B in treatment of disseminated moniliasis. *J. of. Amer. Med. Ass.* 1960 - 74 n° 3 : 273-279.
- MAIBACH H.I. and KLIGMAN A.M. - The biology of experimental human cutaneous moniliasis. *Candida Albicans. Arch. of Derm.* 1962 - 85 - n° 2 : 233-257.
- MARQUEZY R.A. - Les moniliasés du système nerveux central. *Sem. Hôp. Paris. Ann. de Pédiatrie* 1960 - 36 n° 19/4 : 1197-1205.
- MINGASSON F.P. - Les candidoses cutanées du nourrisson. *Thèse Paris* 1961. N° 17.
- MONTPELLIER MEDICAL. - Candidoses cutanées (Plusieurs articles. 1961 - 59 - n° 1 - Numéro spécial : Dermatologie : 8-78.

- NEZELOF C. et SARRUT S. - Infections mortelles à *Candida* chez le nouveau-né et le nourrisson. Six observations anatomo-histologiques. *Sem. Hôp. Paris* 1957 - 33 - n° 47-48. *Ann. de Pédiatrie* 8-10-14 Août : 2949-2958.
- ORENTREICH N. - Amphotericin B, a new topical agent for cutaneous candidiasis. Current therapeutic research 1962 avril : 182-185.
- PARROT. - "L'Athrepsie".
- RAYMOND C., ROBINSON V. and BALTIMORE. - Cutaneous Moniliasis in infants. *The J. of Ped.* June 1957.
- RICHET G., DROUHET E. et GUNGERS. - Traitement de deux cas de septicémie causée par le *Candida Albicans*, compliquant une anurie grave. Action de l'Amphotéricine B. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris* 1959 - 75 - 780-786.
- RIMBAUD P. - Les candidoses cutanées. *Montpellier Médical*. 1961 - 59 - n° 1 : 8-17.
- ROBINEAU J. - Le muguet généralisé du nourrisson. *Rev. du Prat*. Tome 6 - n° 30
- SCHNEEGANS E., LUTZ A., ROHMER A., HAARSCHER A. - et Mlle ESCHENBRENNER A. - Candidoses et antibiotiques au cours du traitement des infections des nourrissons. *Arch. Fr. de Pédiat.* 1958 - 15 - n° 5 : 716-720.
- SEABURY J.H. - Experience with Amphotericin B. *Chemotherapy* 1961 - 3 - n° 2 : 81-94.
- SEE G., GUILLAUMIN J.P. et MINGASSON FR. - Erythrodermie vésiculeuse néonatale à *Candida Albicans*. *Arch. Fr. de Ped.* 1960 - 17 - n° 9 : 1242-1249.

- SEE G. et MINGASSON FR. - Moniliase cutanée généralisée du nouveau-né. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.* 1960 - 67- n° 5 : 928-931.
- SONNENSCHN H., CLARK H.L. and TASCHDJIAN C.L. - Congenital cutaneous candidiasis in a premature infant. *A.M.A. J. of Disease of Child.* 1960 - 99 - n° 1 : 81-85.
- SUTPHIN A., ALBRIGHT F. - Five cases of idiopathic parathyroidism associated with moniliasis. *J. Clin. Endocrin.* 1943 - 3 : 625.
- TASCHDJIAN L. and KOZINN J. - Laboratory and clinical studies on candidiasis in the newborn infant. *J. of Pediatrics* 1957 - 5 - n° 4.
- TOURAINE R. - Les antibiotiques antifongiques. *R.M.F.* Février 1961.
- VERGER P., BENTEGEAT J., MARC Y. et CARTERON B. - Les Candidoses du prématuré. *Le Nourrisson.* 1960 48 n° 4 : 125-132.
- VIALATTE J., MEYER B., Mme COTLENKO, Mme RAVERDY, et DROUHET E. - Arthrite suppurée du genou à *Candida Albicans* chez un nourrisson, au cours d'une moniliase généralisée. Guérison. *Arch. Fr. de Ped.* 1960. 17 - n° 9 : 1214-1218.
- VIALATTE J., SATGE P. et MEYER B. - Traitement des moniliases graves chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris (Sem. Thérapeutique)* 1962 - 38 - n° 4 : 350-351.
- VIALATTE J. et al. - Un cas de septicémie à *Candida Albicans* avec lésions rétinienne et endocardite. Guérison. *Arch. Fr. de Ped.* 1961 - 18- n° 9 : 1211-1216.

VIC-DUPONT. - Traitement des septicémies à *Candida*.
Presse Méd. 1962 - 70 - n° 18 : 883-884.

VIGNON G., DURANT J., TRUCHOT R. et BERTRAND J.N. -
Une observation de moniliase gastrique et buccale appa-
rue sous corticothérapie. *Lyon Méd.* Avril 1961 - 16

WHITAKER J. et LANDING B.H. - Syndrom of familial juve-
nil hypoadrenocorticism, Hypoparathyroidism and su-
perfacial moniliasis. *J. Clin. Endocrin.* 1956 - 16 :
1374.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION ET HISTORIQUE	11
PLACE DU GRANULOME CANDIDOSIQUE DANS LE CADRE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES CANDIDOSES	13
OBSERVATION PERSONNELLE	17
OBSERVATIONS RETROUVEES DANS LA LITTE- RATURE	21
ETUDE CLINIQUE DE LA FORME GRANULOMA- TEUSE DE LA CANDIDOSE CUTANEE	33
DIAGNOSTIC	39
ETIOPATHOGENIE DES CANDIDOSES GRANULO- MATEUSES	41
LE TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B	47
CONCLUSIONS	55
REFERENCE DES OBSERVATIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	61

